

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-053354

(43)Date of publication of application : 27.02.1996

(51)Int.Cl.

A61K 31/57

A61K 31/57

A61K 9/70

(21)Application number : 06-211951

(71)Applicant : HISAMITSU PHARMACEUT CO INC

(22)Date of filing : 11.08.1994

(72)Inventor : IKEURA YASUHIRO
TSURU SEIICHIRO
KUBOTA YUSUKE

(54) AQUEOUS PLASTER FOR DERMATOSIS

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an aqueous plaster for dermatitoses, excellent in a moisture- holding effect, little in skin irritability, excellent in adhesivity to skin, and high in various treating effects.

CONSTITUTION: This aqueous plaster for dermatitoses contains a base agent ingredient comprising a water-soluble polymer, a humectant, a solubilizing agent, a dissolution agent and/or an absorption-stimulating agent, and an adrenocorticotrophic hormone selected from diflucotolone valerate, difluprednate, prednisolone valerate, hydrocortisone butyrate, diflorasone acetate, dexamethasone propionate, betamethasone dipropionate, amcinonide, dexamethasone valerate, halcinonide, budesonide, and alclometasone propionate as a medicinal effect ingredient.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

09.08.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-53354

(43)公開日 平成8年(1996)2月27日

(51)IntCl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/57	A B F			
	A D A			
9/70	3 5 0			

審査請求 未請求 請求項の数1 F D (全 6 頁)

(21)出願番号	特願平6-211951	(71)出願人	000160522 久光製薬株式会社 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
(22)出願日	平成6年(1994)8月11日	(72)発明者	池浦 康弘 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製 薬株式会社内
		(72)発明者	水流 誠一郎 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製 薬株式会社内
		(72)発明者	久保田 祐輔 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製 薬株式会社内

(54)【発明の名称】 皮膚疾患用水性貼付剤

(57)【要約】

【目的】本発明は保湿効果に優れ、皮膚刺激性が軽微で、さらに皮膚への粘着性に優れた各種治療効果の高い皮膚疾患用水性貼付剤の提供を目的とする。

【構成】本発明の皮膚疾患用水性貼付剤は、水溶性高分子、保湿剤、溶解剤及び／または吸収促進剤よりなる基剤成分に、薬効成分として吉草酸ジフルコルトロン、ジフルブレドナート、吉草酸酢酸ブレドニゾロン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、酢酸ジフロラゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、アムシノニド、吉草酸デキサメタゾン、ハルシノニド、ブデソニド、プロピオン酸アルクロメタゾンから選択された副腎皮質ホルモン剤を含有してなる構成を有している。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 水溶性高分子、保湿剤、水、溶解剤及び／または吸収促進剤よりなる基剤成分に、薬効成分として吉草酸ジフルコルトロン、ジフルブレドナート、吉草酸酢酸ブレドニゾロン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、酢酸ジフロラゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、アムシノニド、吉草酸デキサメタゾン、ハルシノニド、ブデソニド、プロピオン酸アルクロメタゾンから選択された副腎皮質ホルモン剤を含有することを特徴とする水性貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は外用の皮膚疾患治療剤を目的とした水性貼付剤に関するものであり、薬効成分として吉草酸ジフルコルトロン、ジフルブレドナート、吉草酸酢酸ブレドニゾロン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、酢酸ジフロラゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、アムシノニド、吉草酸デキサメタゾン、ハルシノニド、ブデソニド、プロピオン酸アルクロメタゾンから選択された副腎皮質ホルモン剤を含有した水性貼付剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 従来、湿疹、皮膚炎群、乾癬、痒疹群、紅斑症、虫さされ、慢性円板状エリマトーデス、アシロイド苔癬、扁平紅色苔癬、アトピー性皮膚炎等のアレルギー性皮膚疾患の治療には副腎皮質ホルモン剤等を主薬とする経口剤、注射剤、外用剤などが用いられている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しなしながら、これらの製剤はなんらかの副作用や使用上の不便さを有しており、例えば経口剤では飲み忘れや過剰投与の危険性があり、注射剤では投与時に於ける苦痛やストレスが大きく、また個人での投与が困難である。軟膏剤やローション剤などの外用剤では衣服などを汚染するばかりでなく、定量投与が困難であるという欠点を有していた。また、多くの皮膚疾患はほとんどの場合掻痒感を伴うため、物理的な刺激のために症状を悪化させるという問題があった。さらに、疾患部位が保護されないために外部からの抗原（外界からの皮膚刺激及び感作性物質）による症状の悪化を招くという問題も有していた。そこで、本発明者等はこれらの問題点を解決すると共に用途開発を目的として貼付剤の研究を行った。貼付剤の基剤としては、天然ゴム、合成ゴムあるいはアクリル系の粘着剤がすでに知られているが、これらの基剤では粘着剤自体に起因するカブレや、接着力が強いために剥離時に角質剥離を伴う患部の損傷などの欠点を有していた。そこで、さらに鋭意検討を進めた結果、保湿効果を有し、皮膚刺激性が著しく軽微で、しかも皮膚への粘着性の高い水性貼付剤が得られ、この水性貼付剤を使用することにより優れた治療効果を有することを見だし、本発明を

完成するに至った。

【0004】

【課題を解決するための手段】 すなわち、本発明の水性貼付剤は、薬効成分として吉草酸ジフルコルトロン、ジフルブレドナート、吉草酸酢酸ブレドニゾロン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、酢酸ジフロラゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、アムシノニド、吉草酸デキサメタゾン、ハルシノニド、ブデソニド、プロピオン酸アルクロメタゾンから選択された副腎皮質ホルモン剤を含有し、基剤として水溶性高分子、保湿剤、水、溶解剤及び／または吸収促進剤を配合してなることを特徴とする。

【0005】 以下に、本発明の皮膚疾患用水性貼付剤について詳述する。本発明の主薬成分である副腎皮質ホルモン剤としては吉草酸ジフルコルトロン、ジフルブレドナート、吉草酸酢酸ブレドニゾロン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、酢酸ジフロラゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、アムシノニド、吉草酸デキサメタゾン、ハルシノニド、ブデソニド、プロピオン酸アルクロメタゾンが上げられ、これらの副腎皮質ホルモン剤の配合量は基剤中に 0.0005～1 重量％、好ましくは 0.001～0.5 重量％、さらに好ましくは 0.005～0.1 重量％であり、これらの配合割合は薬効発現性に大きく影響を与える。副腎皮質ホルモン剤の配合量が減少するにつれ、薬効が発現し難くなる傾向があり、0.0005％未満では薬効の発現が遅効性になるので好ましくなく、また該配合量が増加するにつれ副作用を併発し易くなる傾向がみられ、1％を越えると患者にもよるが副作用を併発する虞れが大きいので好ましくない。

【0006】 水溶性高分子としては、ゼラチン、カゼイン、プルラン、デキストラン、デキストリン、アルギン酸ナトリウム、可溶性デンプン、寒天、アラビアガム、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキサイド、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルエーテル、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、イソブチレン無水マレイン酸共重合体、ポリエチレンイミン等から 1 種または 2 種以上のものが好適に用いられる。水溶性高分子の配合量は製剤全体の 1～30 重量％、好ましくは 1～20 重量％、より好ましくは 1～15 重量％である。1 重量％より少ないと粘度が低くなり保型性が保てず、30 重量％より多いと粘度が高くなり、練合時や塗工時の作業性が低下する。

【0007】 又、保湿剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコー

ル、ポリプロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、1, 4-ブチレングリコール、イソブチレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、ソルビトール等から1種又は2種以上のものが適宜に選ばれ、その配合量は10~90重量%、好ましくは10~70重量%、より好ましくは20~60重量%である。10重量%より少ないと保湿効果が不足し、90重量%より多いと水溶性高分子の溶解性に影響を及ぼすため好ましくない。

【0008】水の配合量は、10~90重量%、好ましくは20~80重量%であり、水溶性高分子を溶解させ、増粘性や凝集性、保型性を引き出すために必要である。又、本発明の水性貼付剤においては、溶解剤又は吸収促進剤を適宜配合することにより薬物が溶解され、基剤中への均一な分散や経皮への吸収促進、さらに薬効の持続作用等を与え、良好な貼付剤を得ることができる。

【0009】尚、溶解剤としては、オレイン酸、サリチル酸グリコール、ベンジルアルコール、ミリスチン酸イソプロピル、クロタミトン、オレイルアルコール、ハッカ油、ユウカリ油、リモネン、イソプレゴール、1-メントールのモノグリセリン誘導体である3-1-メントキシプロパン-1, 2-ジオール、又はその他の精油類、あるいは界面活性剤等が用いられる。又、吸収促進剤としては、ジイソプロピルアジベート、ポリエチレングリコール、ジメチルスルホキシド、ミリスチン酸イソプロピル、スクワラン、スクワレン、馬油、クロタミトン、エイゾン、1-(2-デシルチオエチル)アザシクロペンタン-2-オン、1-メントン、1-メントール、ハッカ油、ユウカリ油、リモネン、又はその他の精油、あるいは界面活性剤、さらにはその他の公知の吸収促進剤が使用される。尚、上記の溶解剤又は吸収促進剤は単独もしくは組合せて配合され、その配合量は0.01~10重量%、好ましくは0.05~5重量%の範囲内で使用される。

【0010】さらに、前記必須成分に加えて必要に応じて、架橋剤として多価金属化合物、具体的には水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、塩化カルシウム、硫酸アルミニウム、硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート等が挙げられ、また、他の架橋剤としては分子中に少なくとも2個以上のエポキシ基を有する化合物、具体的にはエチレングリコールジグリシジルエーテル、ポリエチレングリコールジグリシジルエーテル、プロピレングリコールジグリシジルエーテル、ポリプロピレングリコールジグリシジルエーテル、ポリテトラメチレングリコールジグリシジルエーテル、グリセロールポリグリシジルエーテル、ソルビトールポリグリシジルエーテル、ソルビタンポリグリシジルエーテル、トリメチロールプロパンポリグリシジルエーテル、ペンタエリスリトールポリグリシジルエーテル、レゾルシンジグリシジルエーテル、ネオ

ベンチルグリコールジグリシジルエーテル、1, 6-ヘキサンジオールジグリシジルエーテルが挙げられ、これらの架橋剤を1種又は2種以上を好適に適宜配合される。

【0011】又、その他の添加剤としては、カオリン、亜鉛華、二酸化チタン、タルク、ベントナイト、含水ケイ酸アルミニウム等の充填剤。チモール、メチルパラベン、エチルパラベン、イソプロピルメチルフェノール等の防腐剤。アスコルビン酸、ジブチルヒドロキシルエーテル、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸エステル、ビタミンE、ビタミンE酢酸エステル、エデト酸二ナトリウム等の抗酸化剤。2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、p-アミノ安息香酸エチル、2-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ベンゾトリアゼール、サリチル酸メンチル、サリチル酸フェニル等の紫外線吸収剤。ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、デカグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル等の乳化剤が挙げられる。これらの各種添加剤は、1種又は2種以上を好適に適宜配合される。本発明の貼付剤の支持体としては、非伸縮性又は伸縮性の織布、縐布、不織布、不織紙等を使用することができる。又、剥離被覆物は、ポリエチレン、ポリプロピレン、あるいはポリエステルなどのプラスチックフィルム及び剥離紙から適宜選択できる。

【0012】次に、本発明の皮膚疾患用水性貼付剤の製造法について説明する。まず、(A)先に挙げた副腎皮質ホルモン剤より選択した薬物を必要に応じ溶解剤に混合し均一なものとす。次に、(B)水溶性高分子を水と保湿剤に混合分散し、必要に応じ添加剤を加え、均一な練合物とする。次いで(A)を(B)に加え均一に分散させて支持体に直接展延するか、もしくは一旦プラスチックフィルムあるいは紙に展延し、その後使用する支持体に圧着転写して製造することもできる。尚、前記製造法における各基剤・薬効成分またはその他の成分を配合する順序は、その一例を述べたものにすぎず、本発明はこの配合順序に限定されるものではない。

【0013】

【作用】本発明の皮膚疾患用水性貼付剤は以下のような優れた特徴を有する。

- 薬効成分が親油性であるため基剤からの薬物放出性を向上させることができる。
- 高粘着性基剤を使用しているため付着性が良く、肘、膝、頸部等の屈曲部位にも容易に貼付することができる。
- 基剤が親水性であるため皮膚に対する刺激性が著しく減少する。
- 含水性貼付剤であるため皮膚疾患部への保湿効果を高めて維持することができ、乾燥性皮膚疾患部に対する

治療が効果的である。

e. 熱伝導性の高い水を多く含有しているため、水性基剤による患部の冷却作用が高まり、かつ自然に冷却効果が期待できる。

f. 貼付剤に応用したことにより掻破や抗原から患部等を保護することができる。

g. 副腎皮質ホルモン剤による優れた抗炎症作用を示すことができる。

h. 貼付剤処方として徐放性の基剤を使用しているため、薬効の持続時間を長くすることができる。

【0014】

【実施例】

実施例1. 精製水20.69部、ゼラチン5部、ポリビニルアルコール3部、カオリン5部を混合機内に入れ、約50℃にて溶解し均一な分散液を得る。次にあらかじめ調製しておいたグリセリン50部、ポリアクリル酸ナトリウム3部の分散液及び精製水10部、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体3部の溶解液を加え、攪拌混合し均一な練合物を得る。これに吉草酸ジフルコルトロン0.01部、クロタミトン0.3部を入れ混合溶解し、均一な練合物を得る。これを展延機を用いて500g/m²になるように不織布に塗布し、この後ポリプロピレンフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製品とした。

【0015】実施例2. 精製水48.48部、ゼラチン3部、酸化チタン2部を混合機内に入れ約50℃にて溶解し、均一な分散液を得る。次に、あらかじめ調製しておいたグリセリン20部、ポリエチレングリコール20部、ポリアクリル酸ナトリウム3部、ポリアクリル酸3部の分散液を加え攪拌混合する。これにジフルブレドナート0.02部、ベンジルアルコール0.5部を入れ混合溶解し、均一な練合物を得る。これを展延機を用いて500g/m²になるように不織布に塗布し、この後ポリエステルフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製品とした。

【0016】実施例3. 精製水37.37部、ゼラチン5部、ポリビニルピロリドン3部、亜鉛華5部を混合機内に入れ、約50℃にて溶解し均一な分散液を得る。次にあらかじめ調製しておいたプロピレングリコール10部、グリセリン30部、ポリアクリル酸ナトリウム4部、カルボキシメチルセルロース4部の分散液及び硫酸アルミニウムカリウム1部を加え攪拌混合する。これに吉草酸酢酸ブレドニゾロン0.03部、ハッカ油0.5部、チモール0.1部を入れ、混合溶解し均一な練合物を得る。これを展延機を用いて500g/m²になるように不織布に塗布し、この後ポリエステルフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製品とした。

【0017】実施例4. 精製水57.96部、ゼラチン2部、ケイ酸アルミニウム1部、ポリビニルアルコール2部を混合機内に入れ、約50℃にて溶解し均一な分散

液を得る。次にあらかじめ調製しておいたグリセリン20部、ポリアクリル酸ナトリウム6部の分散液及び精製水10部、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体2部の溶解液を加え、攪拌混合する。これに、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン0.05部、イソプロピルミリステート1部、イソプロピルメチルフェノール0.1部を入れ、混合溶解し均一な練合物を得る。これを展延機を用いて500g/m²になるように塗布し、この後ポリエステルフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製品とした。

【0018】実施例5. 精製水32.2部、ゼラチン3部、ポリビニルアルコール2部、カオリン3部を混合機内に入れ、約50℃にて溶解し均一な分散液を得る。次にあらかじめ調製しておいたグリセリン41部、ポリアクリル酸ナトリウム3部の分散液及び精製水12部、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体3部の溶解液を加え、攪拌混合し均一な練合物を得る。これにプロピオン酸デキサメタゾン0.5部、クロタミトン0.3部を入れ混合溶解し、均一な練合物を得る。これを展延機を用いて500g/m²になるように不織布に塗布し、この後ポリプロピレンフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製品とした。

【0019】実施例6. 精製水42.8部、ゼラチン3部、ポリビニルアルコール2部、カオリン3部を混合機内に入れ、約50℃にて溶解し均一な分散液を得る。次にあらかじめ調製しておいたグリセリン33部、ポリアクリル酸ナトリウム3部の分散液及び精製水10部、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体3部の溶解液を加え、攪拌混合し均一な練合物を得る。これに酢酸ジフロラゾン0.001部、クロタミトン0.2部を入れ混合溶解し、均一な練合物を得る。これを展延機を用いて500g/m²になるように不織布に塗布し、この後ポリプロピレンフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製品とした。

【0020】実施例7. 精製水39.2部、ゼラチン2部、酸化チタン2部を混合機内に入れ約50℃にて溶解し、均一な分散液を得る。次に、あらかじめ調製しておいたグリセリン25部、ポリエチレングリコール25部、ポリアクリル酸ナトリウム3部、ポリアクリル酸3部の分散液を加え攪拌混合する。これにジプロピオン酸ベタメタゾン0.005部、ベンジルアルコール0.795部を入れ混合溶解し、均一な練合物を得る。これを展延機を用いて500g/m²になるように不織布に塗布し、この後ポリエステルフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製品とした。

【0021】実施例8. 精製水52.9部、ゼラチン2部、酸化チタン2部を混合機内に入れ約50℃にて溶解し、均一な分散液を得る。次に、あらかじめ調製しておいたグリセリン18部、ポリエチレングリコール18部、ポリアクリル酸ナトリウム3部、ポリアクリル酸3

部の分散液を加え攪拌混合する。これにアムシノニド0.1部、ベンジルアルコール1.0部を入れ混合溶解し、均一な練合物を得る。これを展延機を用いて500g/m²になるように不織布に塗布し、この後ポリエステルフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製品とした。

【0022】実施例9. 精製水46.4部、ゼラチン4部、ポリビニルピロリドン3部、亜鉛華4部を混合機内に入れ、約50℃にて溶解し均一な分散液を得る。次にあらかじめ調製しておいたプロピレングリコール10部、グリセリン25部、ポリアクリル酸ナトリウム3部、カルボキシメチルセルロース3部の分散液及び硫酸アルミニウムカリウム0.8部を加え攪拌混合する。これにハルシノニド0.02部、ハッカ油0.7部、チモール0.08部を入れ、混合溶解し均一な練合物を得る。これを展延機を用いて500g/m²になるように不織布に塗布し、この後ポリエステルフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製品とした。

【0023】実施例10. 精製水40.4部、ゼラチン5部、ポリビニルピロリドン3部、亜鉛華3部を混合機内に入れ、約50℃にて溶解し均一な分散液を得る。次にあらかじめ調製しておいたプロピレングリコール8部、グリセリン30部、ポリアクリル酸ナトリウム4部、カルボキシメチルセルロース5部の分散液及び硫酸アルミニウムカリウム0.5部を加え攪拌混合する。これに吉草酸デキサメタゾン0.05部、ハッカ油0.9部、チモール0.15部を入れ、混合溶解し均一な練合物を得る。これを展延機を用いて500g/m²になるように不織布に塗布し、この後ポリエステルフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製品とした。

【0024】実施例11. 精製水32.3部、ゼラチン5部、ケイ酸アルミニウム1.5部、ポリビニルアルコール5部を混合機内に入れ、約50℃にて溶解し均一な分散液を得る。次にあらかじめ調製しておいたグリセリン35部、ポリアクリル酸ナトリウム5部の分散液及び精製水10部、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合*

除去後の評点の総和

$$\text{皮膚蒼白化指数} = \frac{\text{除去後の評点の総和}}{\text{試験症例数}} \times 100$$

試験症例数

【0028】

【表1】

*体3部の溶解液を加え、攪拌混合する。これに、ブテンニド0.05部、イソプロピルミリスレート3部、イソプロピルメチルフェノール0.15部を入れ、混合溶解し均一な練合物を得る。これを展延機を用いて500g/m²になるように塗布し、この後ポリエステルフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製品とした。

【0025】実施例12. 精製水50.4部、ゼラチン3部、ケイ酸アルミニウム1部、ポリビニルアルコール3部を混合機内に入れ、約50℃にて溶解し均一な分散液を得る。次にあらかじめ調製しておいたグリセリン20部、ポリアクリル酸ナトリウム5部の分散液及び精製水10部、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体2部の溶解液を加え、攪拌混合する。これに、プロピオン酸アルクロメタゾン0.5部、イソプロピルミリスレート5部、イソプロピルメチルフェノール0.1部を入れ、混合溶解し均一な練合物を得る。これを展延機を用いて500g/m²になるように塗布し、この後ポリエステルフィルムにて覆い、所定の大きさに切断し製品とした。

【0026】参考例1. 実施例1と同様にし副腎皮質ホルモン剤の添加量を0部とし、薬物を含有しない貼付剤を得た。

【0027】試験例1. 皮膚蒼白化試験

実施例1～4と参考例1の貼付剤の効力を皮膚蒼白化試験により評価した。上記貼付剤は、直径15mmの円に打ち抜いて試料とした。これらの試料を健康成人男子20名の前腕部内側に貼付した。適用時間は4時間とし、試験除去後微温湯に浸したガーゼで被験部位を清拭し、2時間、4時間及び24時間に皮膚蒼白化を評価判定した。評価は医科の皮膚蒼白化指数により行い、その結果を表1に示した。

・判定基準は次の基準を定めて行った。

- ++：顕著な蒼白化を認める（3点）
- ＋：明かな蒼白化を認める（2点）
- ±：わずかに蒼白化を認める（1点）
- －：全く蒼白化を認めない（0点）

	皮膚蒼白化指数		
	2時間後	4時間後	24時間後
参考例1	0.0	0.0	0.0
実施例1	0.7	0.9	0.7
" 2	0.6	0.8	0.7
" 3	0.5	0.3	0.3
" 4	0.8	0.8	1.0

この表1から明かなように、本実施例の貼付剤は顕著な蒼白化作用を有し、その有効性が認められた。

試験例2. 皮膚安全性試験

実施例に示した製剤の皮膚安全性試験を実施した。試験は健常成人20名による48時間のクロースドパッチテストを行い、剥離後1時間及び24時間の皮膚刺激の状態を観察し、下記基準に従い評価した。その結果を表2に示した。

*・判定基準

－：皮膚に変化が認められない

±：皮膚に微弱な発赤が認められる

＋：皮膚に明瞭な発赤が認められる

++：皮膚に重篤な気触が認められる。

【0029】

【表2】

*

	剥離1時間後					剥離24時間後				
	++	+	±	－	陽性率 (%) ±以上	++	+	±	－	陽性率 (%) ±以上
参考例1	0	0	1	19	5.0	0	0	0	0	0.0
実施例1	0	0	0	20	0.0	0	0	0	0	0.0
" 2	0	0	0	20	0.0	0	0	0	0	0.0
" 3	0	0	0	20	0.0	0	0	0	0	0.0
" 4	0	0	1	19	5.0	0	0	0	0	0.0
日局ワセリン	0	0	4	16	20.0	0	0	0	0	0.0

この表2から明かなように、本製剤は日局ワセリンと同等以下の極めて弱い皮膚刺激性を示すことが判明した。

【0030】

【発明の効果】以上のように本発明は、薬物放出性に優れ、かつ持続効果があり、水性基剤に基づく冷却効果や

皮膚疾患部への保湿作用を有し、又、皮膚に対する刺激性も著しく低減される。さらに、剤型を水性貼付剤にしたことにより疾患部位の搔破や抗原からの保護作用を高めることができる。従って、本発明は外用の皮膚疾患治療剤として有用な医薬製剤を提供できるものである。